

# VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

Absender: MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN  
PRÜFUNG BEAUFTRAGTE BEHÖRDE

PCT

An:

MEYERS, Hans-Wilhelm  
c/o Patentanwälte von Kreis  
Selting, Werner  
Postfach 10 22 41  
50462 Köln  
ALLEMAGNE

let	AWK	Sg	W	Da	Hi	HPJ	ME	TW	JH	KB
26. OKT. 2004										
CS K F30.1.05										

MITTEILUNG ÜBER DIE ÜBERSENDUNG  
DES INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN  
PRÜFUNGSBERICHTS  
(Regel 71.1 PCT)

Absenddatum  
(Tag/Monat/Jahr)

22.10.2004

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts  
031335woMe/sto

## WICHTIGE MITTEILUNG

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP 03/08369

Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr)  
29.07.2003

Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr)  
30.07.2002

Anmelder  
HOFFMANN, Kurt

1. Dem Anmelder wird mitgeteilt, daß ihm die mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde hiermit den zu der internationalen Anmeldung erstellten internationalen vorläufigen Prüfungsbericht, gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen, übermittelt.
2. Eine Kopie des Berichts wird - gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen - dem Internationalen Büro zur Weiterleitung an alle ausgewählten Ämter übermittelt.
3. Auf Wunsch eines ausgewählten Amtes wird das Internationale Büro eine Übersetzung des Berichts (jedoch nicht der Anlagen) ins Englische anfertigen und diesem Amt übermitteln.
4. **ERINNERUNG**

Zum Eintritt in die nationale Phase hat der Anmelder vor jedem ausgewählten Amt innerhalb von 30 Monaten ab dem Prioritätsdatum (oder in manchen Ämtern noch später) bestimmte Handlungen (Einreichung von Übersetzungen und Entrichtung nationaler Gebühren) vorzunehmen (Artikel 39 (1)) (siehe auch die durch das Internationale Büro im Formblatt PCT/IB/301 übermittelte Information).

Ist einem ausgewählten Amt eine Übersetzung der internationalen Anmeldung zu übermitteln, so muß diese Übersetzung auch Übersetzungen aller Anlagen zum internationalen vorläufigen Prüfungsbericht enthalten. Es ist Aufgabe des Anmelders, solche Übersetzungen anzufertigen und den betroffenen ausgewählten Ämtern direkt zuzuleiten.

Weitere Einzelheiten zu den maßgebenden Fristen und Erfordernissen der ausgewählten Ämter sind Band II des PCT-Leitfadens für Anmelder zu entnehmen.

Der Anmelder wird auf Artikel 33(5) hingewiesen, in welchem erklärt wird, daß die Kriterien für Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit, die im Artikel 33(2) bis (4) beschrieben werden, nur für die internationale vorläufige Prüfung Bedeutung haben, und daß "jeder Vertragsstaat (...) für die Entscheidung über die Patentfähigkeit der beanspruchten Erfindung in diesem Staat zusätzliche oder abweichende Merkmale aufstellen" kann (siehe auch Artikel 27(5)). Solche zusätzlichen Merkmale können z.B. Ausnahmen von der Patentierbarkeit, Erfordernisse für die Offenbarung der Erfindung sowie Klarheit und Stützung der Ansprüche betreffen.

Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde



Europäisches Patentamt  
D-80298 München  
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d  
Fax: +49 89 2399 - 4465

Bevollmächtigter Bediensteter

Ipinazar, P  
Tel. +49 89 2399-8131



# VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

## PCT

### INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT



(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 031335wo/Me/sto	<b>WEITERES VORGEHEN</b> siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/PEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/08369	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 29.07.2003	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 30.07.2002
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK B01D9/02		
Anmelder HOFFMANN, Kurt		

- Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
- Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 6 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.
  - ☒ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt 4 Blätter.

- Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:
  - I ☒ Grundlage des Bescheids
  - II ☐ Priorität
  - III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
  - IV ☒ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
  - V ☒ Begründete Feststellung nach Regel 66.2 a)ii) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
  - VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
  - VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
  - VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags  25.02.2004	Datum der Fertigstellung dieses Berichts  22.10.2004
Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde   Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter  Persichini, C Tel. +49 89 2399-8617 

**I. Grundlage des Berichts**

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigefügt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):

**Beschreibung, Seiten**

1-32 in der ursprünglich eingereichten Fassung

**Ansprüche, Nr.**

1-21 eingegangen am 29.09.2004 mit Schreiben vom 28.09.2004

**Zeichnungen, Blätter**

1/12-12/12 in der ursprünglich eingereichten Fassung

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um:

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung, Seiten:
- ☐ Ansprüche, Nr.:
- ☐ Zeichnungen, Blatt:

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

*(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen.)*

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

**IV. Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung**

1. Auf die Aufforderung zur Einschränkung der Ansprüche oder zur Zahlung zusätzlicher Gebühren hat der Anmelder:

- ☐ die Ansprüche eingeschränkt.  
☐ zusätzliche Gebühren entrichtet.  
☐ zusätzliche Gebühren unter Widerspruch entrichtet.  
☒ weder die Ansprüche eingeschränkt noch zusätzliche Gebühren entrichtet.

2. ☐ Die Behörde hat festgestellt, daß das Erfordernis der Einheitlichkeit der Erfindung nicht erfüllt ist, und hat gemäß Regel 68.1 beschlossen, den Anmelder nicht zur Einschränkung der Ansprüche oder zur Zahlung zusätzlicher Gebühren aufzufordern.

3. Die Behörde ist der Auffassung, daß das Erfordernis der Einheitlichkeit der Erfindung nach den Regeln 13.1, 13.2 und 13.3

- ☐ erfüllt ist.  
☐ aus folgenden Gründen nicht erfüllt ist:

4. Daher wurde zur Erstellung dieses Berichts eine internationale vorläufige Prüfung für folgende Teile der internationalen Anmeldung durchgeführt:

- ☐ alle Teile.  
☒ die Teile, die sich auf die Ansprüche Nr. 1-16, 19, 21 beziehen.

**V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung**

1. Feststellung  
Neuheit (N)

Ja: Ansprüche 1-16, 21

Nein: Ansprüche 19

Erfinderische Tätigkeit (IS)

Ja: Ansprüche 1-16, 21

Nein: Ansprüche 19,

Gewerbliche Anwendbarkeit (IA)

Ja: Ansprüche: 1-16, 19, 21

Nein: Ansprüche:

2. Unterlagen und Erklärungen:

**siehe Beiblatt**

D1: US-A-5 011 663

D2: DE-A-30 09 763 (beiliegend)

**Zu Punkt IV**

Die vorliegende internationale Anmeldung erfüllt nicht die Erfordernisse der Regel 13.1 und 2 PCT ("Erfordernis der Einheitlichkeit der Erfindung"):

1. Die **gemeinsamen Merkmale** der unabhängigen Ansprüche **13 und 17** definieren eine Vorrichtung, bei der eine Vielzahl von Probengefäßen zu einem Probenträger angeordnet sind und bei der in jedem Probengefäß mindestens ein Teilbereich vorhanden ist, der von dem übrigen Probengefäß durch seitliche Zwischenwände abgetrennt ist, wobei die seitlichen Zwischenwände nach oben hin niedriger sind als die seitlichen Wände des Probengefäßes. Solche Vorrichtungen sind aber **nicht neu** sondern z.B. aus der Schrift D1 (vgl. Anspruch 1) bekannt. Die in den unabhängigen Ansprüchen 13 und 17 definierten Gegenstände sind daher untereinander nicht in der Weise verbunden, dass sie eine einzige allgemeine **erfinderische** Idee verwirklichen.
2. Der Gegenstand des Anspruchs 3 umfasst nicht sämtliche Merkmale des Anspruchs 1 und ist daher gemäß Regel 6.4(a) PCT ein unabhängiger Anspruch. Das gleiche gilt für Anspruch 20, der als unabhängig von Anspruch 19 anzusehen ist. Während jedoch die Gegenstände der Ansprüche 1 und 3 eine gemeinsame erfinderische Idee verwirklichen (vgl. Punkt V, Ziffer 1 dieses Prüfungsberichts), trifft dies für die Gegenstände der Ansprüche 19 und 20 nicht zu (vgl. Punkt V, Ziffer 3 dieses Prüfungsberichts).
3. Der vorliegende Anspruchssatz umfasst somit drei Gruppen von Gegenständen, die die Anforderungen der Regel 13.1 und 2 PCT nicht erfüllen:

Gruppe 1,	gebildet durch die unabhängigen Verfahrensansprüche 1 und 3, den unabhängigen Vorrichtungsanspruch 13, den unabhängigen Produktanspruch 19, den unabhängigen Verwendungsanspruch 21 und die abhängigen Ansprüche 2, 4-12 und 14-16;
Gruppe 2,	gebildet durch den unabhängigen Vorrichtungsanspruch 17, den unabhängigen Verwendungsanspruch 21 und den abhängigen Anspruch 18;
Gruppe 3,	gebildet durch den unabhängigen Produktanspruch 20 und den unabhängigen Verwendungsanspruch 21.

4. Da keine zusätzliche Prüfungsgebühr bezahlt wurde, wird der Prüfung der in den Ansprüchen zuerst genannte Gegenstand, d.h. der in der Gruppe 1 definierte Gegenstand, zugrunde gelegt.

**Zu Punkt V**

1. Es wird angenommen, dass in Anspruch 13 ein durchgängiger, umlaufender Rand gemeint ist (Art. 6 PCT).
2. Die Kristallisation von Makromolekülen, wie z.B. Proteinen, wird bisher, wie in der Anmeldung beschrieben, mit "Hanging Drop" oder "Sitting Drop" Methoden durchgeführt, wobei die Systeme durch z.B. silikonisierte Glasdeckel oder selbstklebende Folien verschlossen werden. Die Vorbereitung des Systems und die Einbringung der Makromoleküllösung als Tropfen in das System ist dabei relativ aufwendig. Dies soll durch das beanspruchte Verfahren vereinfacht werden. Dazu wird der Tropfen in die mittlere Phase eines Dreiphasensystems eingeführt. Dort wird der Tropfen stabilisiert und gestützt, während Diffusion von Wasser aus dem Tropfen durch die mittlere Phase in die Wasser aufnehmende untere Phase zur Sättigung des Tropfens führt. Die obere Phase schirmt das System gegen die Umgebung ab.  
Da dieses Vorgehen den vorliegenden Schriften weder im einzelnen noch in Zusammenschau zu entnehmen ist, erfüllt Anspruch 1 die Erfordernisse des Art. 33(2)-(4) PCT.
3. Anspruch 13 betrifft ein speziell geformtes Gefäß, welches auf bequeme Weise das gleichzeitige Durchführen des Verfahrens nach Anspruch 1 in parallelen Einheiten erlaubt. Die Vorrichtung wird durch die vorliegenden Schriften nicht vorweggenommen. Bei der in der Schrift D1 offenbarten Vorrichtung fehlt der gegenüber den Öffnungen des Probengefäßes erhöhte, durchgängige, umlaufende (vgl. Punkt V, Ziffer 1 dieses Prüfungsberichts) Rand, der ein einfaches und zeitsparendes Aufbringen der obersten Phase ermöglicht. Eine entsprechende Modifikation der Vorrichtung gemäß D1 kann nicht als naheliegende angesehen werden, da hierfür keine Motivation vorliegt. Anspruch 13 erfüllt daher die Erfordernisse des Art. 33(2)-(4) PCT.
3. Dreiphasensysteme gemäß Anspruch 19 dürften auch in der Natur vorkommen,

sind aber in jedem Fall aus der Schrift D2 (vgl. Beispiel 1) bekannt. Anspruch 19 erfüllt nicht die Erfordernisse des Artikels 33(2) PCT.

4. Sofern es die Verwendung eines neuen und erfinderischen Verfahrens bzw. einer neuen und erfinderischen Vorrichtung betrifft, erfüllt auch Anspruch 21 die Erfordernisse des Art. 33(2)-(4) PCT.
5. Für die von den Ansprüchen 1 und 13 abhängigen Ansprüche sind ebenfalls die Erfordernisse des Art. 33(2)-(4) PCT als erfüllt anzusehen.

### Patentansprüche

1. Verfahren zur Kristallisation von Makromolekülen in einem Dreiphasensystem unter Verwendung eines Gefäßes, enthaltend eine untere wässrige Phase, eine mittlere Phase und eine obere hydrophobe Phase mit geringerer Dichte als die untere wässrige Phase, wobei
  - eine wässrige Lösung der Makromoleküle in die mittlere Phase gegeben wird und eine vierte Phase bildet und inkubiert wird,
  - die wässrige Lösung der Makromoleküle eine vierte Phase bildet, die sich nicht unmittelbar mit der unteren Phase vermischt,
  - sich die vierte Phase solange nicht vollständig mit der unteren Phase vermischt, bis die Kristallisation in der vierten Phase oder an einer Phasengrenze zur vierten Phase einsetzt,
  - durch die obere Phase über die Dauer des Kristallisationsvorgangs im wesentlichen keine Diffusion von Wasser aus dem Gefäß stattfindet,
  - und die mittlere Phase so ausgewählt ist, dass eine Diffusion von Wasser von der vierten Phase in die untere Phase stattfindet.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die wässrige untere Phase durch eine hygroskopische Festphase ersetzt ist.
3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die untere Phase eine hygroskopische Flüssigphase ist.
4. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass die vierte Phase nach Einbringen in das Gefäß zur Phasengrenze zwischen der unteren und mittleren Phase oder zur Phasengrenze zwischen der mittleren und oberen Phase wandert.
5. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass das Gefäß so ausgestaltet ist, dass die vierte Phase nicht in Kontakt mit der unteren Phase kommt.



6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass die vierte Phase in einer Ausbuchtung lokalisiert ist.
7. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass die obere Phase Paraffinöl enthält.
8. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass die mittlere Phase Hydroxy-terminiertes Polydimethylsiloxan und/oder Phenylmethyl-Siliconöl enthält.
9. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass die untere wässrige Phase Salze, Puffersubstanzen, Polymere und/oder organische Lösungsmittel enthält.
10. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass die Lösung des Makromoleküls Salze, Puffersubstanzen, Polymere und/oder organische Lösungsmittel enthält.
11. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass die Makromoleküle Proteine, DNA, RNA, Komplexe von Makromolekülen, Proteinkomplexe, Protein/Ligandenkomplexe, DNA/Ligandenkomplexe, Protein/RNA-Komplexe, Protein/DNA-Komplexe, Viren oder Virenfragmente sind.
12. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass die Kristallisation durch optische Messverfahren, insbesondere mikroskopische Aufnahmen, Streulichtverfahren oder spektroskopische Methoden analysiert und/oder kontinuierlich verfolgt wird.
13. Vorrichtung zur Kristallisation von Makromolekülen, bei der eine Vielzahl von Probengefäßen (6, 16) zu einem Probenträger angeordnet sind, wobei der Probenträger einen durchgängigen Rand (2) aufweist, der höher angeordnet ist als die Öffnungen der Probengefäße und bei der in jedem Probengefäß (6, 16) mindestens ein Teilbereich (5, 15) vorhanden ist, der von dem übrigen Probengefäß durch seitliche Wände (3, 13) abgetrennt ist, wobei die seitlichen Wände in den Probengefäßen (3, 13)

nach oben hin niedriger sind als die seitlichen Wände des Probengefäßes (4, 14).

14. Vorrichtung nach Anspruch 13, wobei der Boden (1) der Teilbereich (5) auf derselben Höhe liegt wie der Boden der Probengefäße (6).
15. Vorrichtung nach Anspruch 13 und/oder 14, wobei der Boden des Probenträgers optisch homogen ist.
16. Vorrichtung zur Kristallisation von Makromolekülen nach einem der Ansprüche 13 bis 15, dadurch gekennzeichnet, dass der Boden des Probenträgers optisch homogen ist und dass der Boden (1) der Teilbereiche (5) auf derselben Höhe liegt wie der Boden der Probengefäße (6).
17. Vorrichtung zur Kristallisation von Makromolekülen, bei der eine Vielzahl von Probengefäßen (6) zu einem Probenträger angeordnet sind, bei der in jedem Probengefäß (6) mindestens zwei Teilbereiche (5) vorhanden sind, die vom übrigen Probengefäß durch seitliche Wände (3) abgetrennt sind, wobei die seitlichen Wände (3) nach oben hin niedriger sind als die seitlichen Wände des Probengefäßes (4), wobei die seitliche Wand oder Wände mindestens eines Teilbereiches eine verschiedene Höhe aufweist.
18. Vorrichtung nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, dass der Boden des Probenträgers optisch homogen ist und dass der Boden (1) der Teilbereiche (5) auf derselben Höhe liegt wie der Boden der Probengefäße (6).
19. Dreiphasensystem zur Kristallisation von Makromolekülen in einem Verfahren nach Anspruch 1, bei dem in einem Gefäß drei flüssige Phasen übereinander vorliegen, wobei diese eine untere wässrige Phase, eine mittlere Phase und eine obere hydrophobe Phase mit geringerer Dichte als die untere wässrige Phase sind.
20. Dreiphasensystem nach Anspruch 19, wobei die untere Phase durch eine hygroskopische Phase fester und/oder flüssiger Natur ersetzt ist.
21. Verwendung eines Verfahrens nach Anspruch 1 bis 12, der Vorrichtung nach einem der Ansprüche 13 bis 18 und/oder eines Dreiphasensystems

29-09-2004

EP0308369

- 4 -

nach Anspruch 19 bis 20 zur automatisierten Kristallisation oder zum automatisierten Screening.

GEÄNDERTES BLATT